

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-104882

(43)Date of publication of application : 09.04.2003

---

(51)Int.Cl. A61K 31/198  
 A23L 1/305  
 A61K 9/14  
 A61K 9/20  
 A61K 31/375  
 A61P 3/02  
 A61P 25/00

---

(21)Application number : 2001-350212

(71)Applicant : MORISHIGE FUKUMI  
 KIMOTO SACHIKO

(22)Date of filing : 15.11.2001

(72)Inventor : KIMOTO EIJI  
 MORISHIGE FUKUMI

---

(30)Priority

Priority number : 2000349281  
 2001221436

Priority date : 16.11.2000  
 23.07.2001

Priority country : JP  
 JP

---

## (54) NEW ARGININE POWDER FORMULATION

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To facilitate the intake of arginine by eliminating the harsh taste of arginine.

**SOLUTION:** A mixture containing arginine powder and ascorbic acid powder at an ascorbic acid/arginine weight ratio of  $\geq 1/5$ , for example, 1/5-20, 1/5-6, 1/5-1 or 1/5-1/2, especially 1/5-1/4 and a dietary supplement containing the mixture is provided. The harsh taste of arginine is eliminated by adopting the above weight ratio to lessen the harsh feeling of the stomach (heartburn, malevolence, nausea and vomition) after taking arginine. It has an effect to prevent the cytotoxicity caused by the intake of a large amount of arginine. The browning of the mixture by the preservation for a long period can be avoided by mixing of the powders of arginine and ascorbic acid.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 31.07.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3574925

[Date of registration] 16.07.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

- [Claim 1] How to lose the disgusting taste of L-arginine by mixing the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine to the powder of L-arginine.
- [Claim 2] The approach according to claim 1 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 6 time weight.
- [Claim 3] The approach according to claim 1 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 1/4 time weight.
- [Claim 4] Mixture which consists of the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine, and the powder of L-arginine.
- [Claim 5] Mixture according to claim 4 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.
- [Claim 6] The supplement containing the mixture which consists of the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine, and the powder of L-arginine.
- [Claim 7] The supplement according to claim 6 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.
- [Claim 8] The supplement according to claim 6 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.
- [Claim 9] How to lose the disgusting taste of L-arginine by mixing the powder of L-arginine, and the powder of L-ascorbic acid and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of L-arginine.
- [Claim 10] Mixture for losing the disgusting taste of L-arginine containing the powder of L-arginine, and the powder of L-ascorbic acid and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of L-arginine.
- [Claim 11] The supplement containing the powder of L-arginine, and the powder of L-ascorbic acid and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of L-arginine.
- [Claim 12] They are reduction thru/or the approach of making it light about reduction thru/or admiration with the stomach disgusting [ losing ] after an arginine food intake (heartburn, nausea, \*\*\*\*, or vomiting) in the disgusting taste of L-arginine by mixing the powder of L-ascorbic acid to the powder of L-arginine.
- [Claim 13] How to make light admiration with the disgusting stomach after L-arginine intake by mixing the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine to the powder of L-arginine (heartburn, nausea, \*\*\*\*, or vomiting).
- [Claim 14] The approach according to claim 13 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 6 time weight.
- [Claim 15] The approach according to claim 13 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 1/4 time weight.
- [Claim 16] Mixture containing the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 6 time weight of the powder of L-arginine, and the powder of L-arginine for making the cell damage encountered by a lot of L-arginine intake prevent.
- [Claim 17] Mixture according to claim 16 whose 1 / five to 6 time weight are 1/5 - 2 double weight.
- [Claim 18] The supplement which fabricated the mixture containing the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine, and the powder of L-arginine to the tablet.
- [Claim 19] The supplement according to claim 18 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.
- [Claim 20] The supplement according to claim 18 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.
- [Claim 21] The supplement which fabricated the mixture containing the powder of the L-ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of L-arginine, and the powder of L-arginine into granulation.
- [Claim 22] The supplement according to claim 21 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.

[Claim 23] The supplement according to claim 21 whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention loses the disgusting taste of L-arginine (henceforth an arginine), and relates to the supplement containing 1 / five to 20 time weight of an arginine for making light admiration with the disgusting stomach after an arginine food intake, the approach of mixing the powder of the L-ascorbic acid (henceforth an ascorbic acid) of weight 1 / five to 1/4 time especially, the mixture obtained by this approach, and this mixture.

[0002]

[Description of the Prior Art] It was checked that reevaluation is carried out and the cacoehymia occurs by arginine lack also in a mature animal from the second half of the 1970s to the 1980s about the nutrition effectiveness of an arginine of having been put in by the research consortium of University of Illinois under the category of the half-essential amino acid (see the 2 or 94 pages of the reference).

[0003] It was reported that NO radical which participates in extensive living body functions, such as blood pressure regulation and infection prevention, will make an arginine a generation source in 1987, and whenever [ attention / of an arginine ] increased remarkably in the field of amino acid nutrition (see the 2 or 57 pages of the reference).

[0004] as the generation source of the promotion; creatine phosphate (storage object of biological energy) of detoxication according [ an arginine ] to the urea cycle of ammonia, the synthetic material of polyamine (physiological active substance) and a proline (amino acid configuration of a collagen), the promotion of secretion of an endocrine hormone, and NO radical as in-the-living-body signal transduction matter -- etc. -- it participates in a variegated physiological function. It came (see the 2 or 76 pages of the reference) to be pointed out that there is a possibility that the excess of a lysine and lack of an arginine, i.e., the imbalance of a lysine/arginine, may injure health, as basic amino acid which constitutes meat protein. In the reactive site where an arginine acts, there are many reports of the example of an experiment a lysine indicates inhibitory action to be (see the page 2,113 of reference).

[0005] in order that [ moreover, ] an arginine may maintain the better health condition of the individual who is holding one of complaint or symptoms only as a nutrient of the ensemble about average human being -- "conditionally indispensable" The evaluation as a nutrient is increasing. Especially, an arginine is an indispensable nutrient at the therapy of postoperative invasion (see the 2 or 93 pages of the reference).

[0006] As mentioned above, it is an approach very useful for health maintenance to nourish an arginine. being appropriate -- since it was alike and there was the very disgusting taste (it is a tenacious and hot taste and a throat is stimulated with since.) in the arginine, intake was very difficult. Furthermore, since the admiration with the disgusting stomach (heartburn, nausea, \*\*\*\*, or vomiting) carried out after arginine intake, intake of an arginine was made unpleasant. Moreover, since the disgusting taste is strong at the time of an ingestion, although the ingestion of the inorganic-acid salt with the inorganic acid of an arginine, for example, a hydrochloric acid, a nitric acid, a sulfuric acid, etc. is carried out, it was unsuitable, and since disgusting admiration carried out after intake, it made the ingestion unpleasant.

[0007] Moreover, if an arginine is taken in over a long period of time, NO yield in the inside of the body will increase. After this NO changes to a nitrous acid in the stomach, it reacts with the secondary amine contained in the food in the stomach, and a nitrosamine compound with mutation (carcinogenic) is generated. Furthermore, reactive oxygen species like a superoxide radical anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup> and -) are frequently generated in a failure cell. NO radical may react with O<sub>2</sub> and -, toxic high peroxidation nitrite ion (O=NOO-) may be generated, and this may cause a cell damage (see the 2 or 64 page center section of reference).

[0008]

[Means for Solving the Problem] this invention person groped for various approaches, in order to solve the intake difficulty of the above-mentioned arginine, and the problem of intake dysphoria. Consequently, to the powder of an arginine, when the powder of the ascorbic acid of weight was mixed especially 1 / five to 1/4 time, the disgusting taste of an arginine was lost, and header this invention was completed for the thing more than the 1/5 time weight of an arginine for which admiration with the disgusting stomach after arginine intake (the explanation in this parenthesis is omitted heartburn, nausea, \*\*\*\* or vomiting, and the following) can be made light.

[0009] In the case of the amount which is sufficient for the weight ratio to the arginine of the ascorbic acid used for mixing losing the disgusting taste of an arginine, it is the weight ratio of an ascorbic acid / arginine = 1/5 thru/or 1/4. Such a disgusting taste increases that there are few above-mentioned weight ratios than one fifth. If there are more weight ratios than one fourth, the acid taste of powder mixture will increase with the increment in a weight ratio. For example, in the case of the weight ratios 1/2, the acid taste of powder mixture becomes quite strong.

[0010] Moreover, the mixture of the above-mentioned weight ratio, 1/5 or more, 1 [ for example, ], and 5 - 1/4 has the effectiveness which makes a disgusting feeling after arginine intake light. Moreover, there is effectiveness which the cell damage encountered by a lot of arginine intake is made to prevent.

[0011] Moreover, it is expected that the ascorbic acid in the mixture of this invention may be effective in controlling in the stomach generation of the nitrosamine from the nitrite ion which increases by long-term intake of an arginine, and making a gun incidence rate fall.

[0012] Although the high-concentration ascorbic acid is secreted in young health people's stomach juice, ascorbic-acid concentration is falling in the state of the bottom acid of chronic gastritis or elderly people (see the reference 1), and it is easy to generate the nitrous acid by the nitrate reduction of bacteria. Also in this case, it may be expected that the effectiveness of the gun generating prevention by ascorbic-acid addition is large.

[0013] An arginine and an ascorbic acid are indispensable nutrients at the therapy of postoperative invasion. The reason has indispensable supply of the proline supplied from an arginine, and the hydroxyproline guided by the oxygenation of a proline to formation of a collagen indispensable for a wound therapy. And it is because the ascorbic acid is acting on generation of the hydroxyproline by the oxygenation of a proline as a coupling factor (see reference 2 and the 37-38 pages). In this way, it can be predicted that the mixture of this invention containing both the components of an arginine and an ascorbic acid is useful also to promotion of the therapy of postoperative invasion.

[0014] It is indispensable that the gestalt of each component the time of mixing and after mixing is a solid-state, for example, powder, about an arginine and an ascorbic acid. this invention person considered mixing of the water solution of both components. Since the obtained mixed liquor caused and browned the Maillard reaction among both components, it became clear that it is not desirable. On the other hand, even if it left the mixed powder which mixed the powder of ascorbic-acid both components with the arginine, and was obtained in the room temperature for one year, most or the new fact of not browning at all was discovered, and the mixture and the supplement of this invention were completed based on this discovery.

[0015] An arginine is one of the amino acid with least toxicity. Moreover, the toxicity of an ascorbic acid is very low. For most men, the optimal intake of an ascorbic acid has easily exceeded the intake upper limit generally recommended. Each intake person may choose the amount of ingestions of an ascorbic acid as arbitration for comfortable health maintenance. In this way, the weight of the ascorbic acid added to the above-mentioned weight ratio (an ascorbic acid/arginine) 1 / mixture of 5 - 1/4, or a supplement is chosen as arbitration, and can be taken in.

[0016] The upper limit of the weight ratio of this ascorbic acid/arginine can be decided with the ratio of [(upper limit of the amount of ingestions per day of an ascorbic acid) / (lower limit of the intake per day of an arginine)]. Usually, it is [(upper limit of intake per day of ascorbic acid = 10g (in case of adult with a weight of about 70kg)) / (lower limit of amount of ingestions per day of arginine = 0.5g (in case of adult with a weight of about 70kg))] = 20, and since it obtains, the upper limit of the weight ratio of an ascorbic acid/arginine may be 20. moreover, the ascorbic acid as a supplement -- the usual dose is called 2-3g per day (the weight ratio of an ascorbic acid (2-3g)/arginine (0.5g) = it is equivalent to 4-6.). therefore, the weight ratio:ascorbic acid / arginine of the ascorbic acid added in order to lose the disgusting taste of an arginine, to make disgusting admiration light and to maintain comfortable health -- 1/20 -- it is 1/6, or 1/5-1/4 preferably. [ 5-20 ] [ 5-6 ]

[0017] the arginine of this invention, and the acid taste of the powder mixture of an ascorbic acid -- the weight of an ascorbic acid/arginine -- when a mixing ratio was 1/3, it was weak, and one half of cases were

strong. This acid taste is not intolerable for ordinary food intake persons, as it originates in an ascorbic acid and it shows that the powder of an ascorbic acid is sold as a supplement in ordinary use. Moreover, this acid taste declines considerably by making it a tablet. Moreover, what [ take in / as another supplement / an additional ascorbic acid ] takes in an arginine as a supplement increases complicatedness. It is convenient if two sorts of supplements can be substituted for one sort of supplements. It follows. The disgusting taste of an arginine, and disgusting admiration The weight ratio of an ascorbic acid/arginine which added the arbitrary dose of the ascorbic acid for comfortable health maintenance to the ascorbic acid for losing : 1/20 especially 1/6, 1 [ for example, ], / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1, 1/5-4 [ 5-20 ] [ 5-6 ] [ 5-1 ] [ 4 and 1 ] [ 5-1 ] [ 3 and 1 ] [ 5-1 ] [ 2 and 1 ] [ 5-1 ] Or the mixture and the supplement of this invention in the range of 1 / 5-6 are very useful.

[0018]

[Embodiment of the Invention] The purity of the arginine used for this invention and an ascorbic acid should just be purity used as a raw material of a supplement. Usually, the purity of the arginine used and an ascorbic acid is 97% or more.

[0019] The arginine at the time of being used and the gestalt of an ascorbic acid are the lumps which can grind easily to the solid, for example, the powder, thru/or the impalpable powder or the crystal thru/or the microcrystal, the impalpable powder, or the microcrystal suitable for mixing. Moreover, as a configuration of an ascorbic acid, small quantity (example: "vitamin granulation -97" by BASF Takeda vitamin incorporated company), for example, the fine grain-like powder which added 3% and was manufactured by the fluid bed corning method, can mention adhesives, for example, corn starch.

[0020] When the powder of solid polyol, for example, xylitol, or a sorbitol is added into the above-mentioned mixture, it is expected that browning advance is controlled further.

[0021] mixing is performed by usually fully stirring or grinding the powder of an arginine and each ascorbic acid thru/or impalpable powder or a crystal thru/or a microcrystal so that uniform mixture may be obtained. Mixing is usually accompanied by grinding.

[0022] Mixing is performed under 40% or less of low humidity, in order to avoid oxidation in the moisture of an ascorbic acid if possible. It is desirable that the quality of the materials of the inside of a mixed container are a mixed component and inactive, and it is, hard quality of the material, for example, ceramic, for example, \*\*\*\*. The mortar with a high inside, mortar, or cylinder (the cylinder or multiple cylinder) of the endurance of a glide plane or a split face of the product made from a ceramic, for example, ceramic, is mentioned as an example of a mixed container. It is better not to use the mixer of a mill method which cuts with an iron cutter cutting edge and is broken, since an ascorbic acid tends to react with iron.

[0023] mixing -- usually -- ordinary temperature -- it is 10-15 degrees C preferably, and it is fully mixed or ground so that an arginine and an ascorbic acid may be mixed by homogeneity. Mixing time should just be time amount which is sufficient for both the components of an arginine and an ascorbic acid being mixed by homogeneity. The grain size of the powder mixture after mixed termination of the solid of an arginine and an ascorbic acid usually passes preferably 50 meshes of 100 meshes of screens of 200 meshes still more preferably.

[0024] The mixture obtained after mixing is the mixture with which the disgusting taste peculiar to an arginine was lost, and disgusting admiration became light. and this mixture -- the component of an addition by request -- in addition, a gestalt (powder) as it is -- or it is processed into a tablet, a granule, granulation, or a capsule lock, and is used as a supplement, a nutrient, or health food. The mixture of this invention or the intake per day of a supplement is changed with the amount of the arginine needed for a supplement. Usually, although it is 0.5g or more in an adult with a weight of about 70kg, it is sometimes fewer than this.

[0025] The invention in this application provides the following embodiment with invention of a publication. (Embodiment 1) How to lose the disgusting taste of an arginine by mixing the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of an arginine to the powder of an arginine.

(Embodiment 2) The approach of embodiment 1 publication that 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 6 time weight.

(Embodiment 3) The approach of embodiment 1 publication that 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 1/4 time weight.

(Embodiment 4) Mixture which consists of the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of an arginine, and the powder of an arginine.

(Embodiment 5) Mixture of the embodiment 4 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.

(Embodiment 6) The supplement containing the mixture which consists of powder of the ascorbic acid of 1 /

five to 20 time weight of the powder of an arginine, and the powder of an arginine.

(Embodiment 7) The supplement of the embodiment 6 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.

(Embodiment 8) The supplement of the embodiment 6 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.

(Embodiment 18) The supplement which fabricated the mixture containing the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of an arginine, and the powder of an arginine to the tablet.

(Embodiment 19) The supplement of the embodiment 18 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.

(Embodiment 20) The supplement of the embodiment 18 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight.

(Embodiment 21) The supplement which fabricated the mixture containing the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of an arginine, and the powder of an arginine into granulation.

(Embodiment 22) The supplement of the embodiment 21 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 6 time weight.

(Embodiment 23) The supplement of the embodiment 21 publication whose 1 / five to 20 time weight are 1 / five to 1/4 time weight [0026] When there are few amounts of the ascorbic acid added by the arginine than the 1/5 time weight of an arginine, the disgusting taste of an arginine decreases and it is predicted that extent of the reduction is proportional to the amount of the added ascorbic acid. or [ therefore, / that there are reduction thru/or an operation to abolish about the disgusting taste of an arginine in addition to an ascorbic acid when there are few amounts of an ascorbic acid than the 1/5 time weight of an arginine ] -- or the powder of the taurine expected to be, an organic acid or acidic amino acid, for example, an aspartic acid, and glutamic acid may be added. When adding either of these compounds, about the effectiveness of removing the disgusting taste of an arginine, it adds in consideration of additive [ with the effectiveness of the ascorbic acid added ], or the synergistic effect.

[0027] Therefore, the invention in this application also includes the following embodiment.

(Embodiment 9) How to lose the disgusting taste of the arginine by mixing the powder of an ascorbic acid, and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of an arginine to the powder of an arginine.

(Embodiment 10) Mixture containing the powder of an arginine, and the powder of an ascorbic acid and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of an arginine for losing the disgusting taste of an arginine.

(Embodiment 11) The supplement containing the powder of an arginine, and the powder of an ascorbic acid and the powder of the compound which has reduction thru/or the operation to abolish for the disgusting taste of an arginine.

[0028] As mentioned above, if the ingestion of the arginine is carried out, disgusting admiration will make it the stomach. If the powder of the ascorbic acid of more weight than 1 / five to 1/4 time weight, or that of the powder of an arginine is mixed to the powder of an arginine, this disgusting admiration will become light. If this mixes the powder of an ascorbic acid to the powder of an arginine, even if the weight of an ascorbic acid is below the 1/5 time weight of the powder of an arginine, it can be said that the strength of admiration with the disgusting stomach decreases. Therefore, this invention also includes the following embodiment.

(Embodiment 12) They are reduction thru/or the approach of making it light about reduction thru/or admiration with the stomach disgusting [ losing ] after an arginine food intake in the disgusting taste of the arginine by mixing the powder of an ascorbic acid to the powder of an arginine.

(Embodiment 13) How to make light admiration with the disgusting stomach after the arginine intake by mixing the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 20 time weight of the powder of an arginine to the powder of an arginine.

(Embodiment 14) The approach of embodiment 13 publication that 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 6 time weight.

(Embodiment 15) The approach of embodiment 13 publication that 1 / five to 20 time weight is 1 / five to 1/4 time weight.

[0029] Moreover, when the patient of a peroxidation condition which a superoxide radical anion ( $O_2^-$  and  $-$ ) generates in large quantities is medicated with an arginine [ being extensive (usually 1.5 or more g/day, weight of about 70kg) ], there is a possibility of generating the peroxidation nitrite ion ( $O=NOO^-$ ) in which a nitroso radical ( $NO^-$ ), and  $O_2^-$  and  $-$  react to, and very strong toxicity is shown, and causing a cell damage (see the 2 or 64 pages of the reference). this invention person is in vitro about an ascorbic acid controlling

generation of O=NOO- by the reaction with NO- and O<sub>2</sub> and -. in vivo It has found out. Thereby, it can be predicted that the cell damage resulting from O=NOO- can be controlled according to concomitant use of the ascorbic acid of more than the 1/5 time weight of a lot of arginines and the arginine of those, for example, 1 / five to 6 time weight, especially 1/5 - 2 double weight. Therefore, this invention can also include the following embodiment.

(Embodiment 16) Mixture containing the powder of the ascorbic acid of 1 / five to 6 time weight of the powder of an arginine, and the powder of an arginine for making the cell damage encountered by a lot of arginine intake prevent.

(Embodiment 17) Mixture of the embodiment 16 publication whose 1 / five to 6 time weight are 1/5 - 2 double weight.

[0030]

[Example] (Example of manufacture) As 5g of powder of an arginine and 1g of powder of an ascorbic acid are put into a ceramic mortar, it fully grinds and it mixes so that homogeneity may be mixed, and powder passes along a No. 42 screen (350micro), 6g of mixture of this invention is obtained.

(\*\*\*\* trial of the reinforcement of the disgusting taste of an arginine, and the acid taste of an ascorbic acid) The arginine of the weight ratio of a publication and the mixture of an ascorbic acid were manufactured according to the above-mentioned example of manufacture at the following table. Subsequently, a \*\*\*\* person takes in this 0.1 g mixture, and it is \*\*\*\* about the reinforcement of the disgusting taste of this powder mixture, and an acid taste. The result was shown in Table 1.

[0031]

[Table 1]

|             |   |      | 重量比 (アスコルビン酸/アルギニン) |       |     |     |     |     |
|-------------|---|------|---------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|             |   |      | 0.8/5               | 0.9/5 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 |
| 味<br>酸<br>者 | A | えぐい味 | ++                  | +     | ±   | -   | -   | -   |
|             |   | 酸味   | -                   | -     | -   | -   | +   | ++  |
|             | B | えぐい味 | ++                  | +     | -   | -   | -   | -   |
|             |   | 酸味   | -                   | -     | -   | -   | +   | ++  |

Front Naka, ++: (Note) The disgusting taste or a disgusting acid taste is quite strong. + : there is small the disgusting taste or a disgusting acid taste. \*\*: There is almost no disgusting taste or disgusting acid taste. - : the disgusting taste or a disgusting acid taste is not sensed.

[0032] When the weight ratio of an ascorbic-acid:arginine was set to 1:5-1:4 the passage clear [ to an upper table ] from the \*\*\*\* result of a publication, the disgusting taste of an arginine had disappeared. Moreover, the acid taste of an ascorbic acid came to be sensed that a weight ratio:ascorbic acid / arginine becomes 1/3 or more, and was strong at one half.

[0033] (Examination of a disgusting feeling after a \*\*\*\* trial and arginine food intake of the reinforcement of the disgusting taste of an arginine, and the acid taste of an ascorbic acid) In the mortar made from earthenware, six sorts of powder mixture with which the weight ratios of the ascorbic acid/arginine shown in Table 2 differ was fully ground, and was manufactured. After progress did not brown for which sample or one year. The adult volunteer of 30 totals inspected the disgusting taste and disgusting acid taste of powder mixture, and admiration with the disgusting stomach. Each volunteer continued the activity which inspects the taste and disgusting admiration about one of each day and six sorts of different powder mixture for one week. The result of the inspection is shown in Table 2.

[0034]

[Table 2]



|      | アスコルビン酸／アルギニンの重量比 |       |     |     |     |     |
|------|-------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|      | 0.8/5             | 0.9/5 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 |
| えぐい味 | ++                | +     | -   | -   | -   | -   |
| 酸味   | -                 | -     | -   | -   | +   | ++  |

Notes: The following notation showing the strength which 21 or more referees sensed among the referee of 30 totals was shown in Table 2.

++ : The strong disgusting taste or acid taste + : The weak disgusting taste or acid taste - : About admiration with the disgusting stomach after an ingestion, 1g of powder mixture which does not sense the disgusting taste or a disgusting acid taste Although 5-6 volunteers sensed in the case of the weight ratios 0.8/5, and the volunteer of only 1 - a binary name sensed when it was the weight ratios 0.9/5, in the case of other weight ratios, nobody sensed.

[0035] When the weight ratio of an ascorbic acid/arginine was set to 1 / 5 - 1/4 the passage clear [ to Table 2 ] from the inspection result of a publication, the disgusting taste of an arginine had disappeared. Moreover, the acid taste of an ascorbic acid came to be sensed that the weight ratio of an ascorbic acid/arginine becomes 1/3 or more, and was strong at one half. Disgusting admiration is no longer sensed that the weight ratio of an ascorbic acid/arginine becomes 1/5 or more.

[0036]

[Effect of the Invention] Since or more [ 1 / ] the weight ratio (an ascorbic acid/arginine) 1 / 5, 5-20, and the disgusting taste desirable and peculiar to an arginine into 1/6, 1/5-1, and the mixture that mixes the powder of an ascorbic acid and is obtained by 1 / 5 - 1/4 still more preferably were lost at the powder of an arginine and a disgusting feeling after an ingestion became light, the ingestion became very easy. [ for example, ] [ 5-6 ] Furthermore, there is effectiveness which the cell damage encountered by a lot of arginine intake is made to prevent. Moreover, by using the gestalt of both the arginine and ascorbic acid to mix as the powder instead of a water solution, most browning with the passage of time was able to be twisted and carried out, and it was able to lose completely.

[0037] It is expected that the ascorbic acid in the mixture of this invention may be effective in controlling in the stomach generation of the carcinogenic nitrosamine by the nitrous acid in the stomach of NO gas origin which an yield increases by long-term intake of an arginine, and making a gun incidence rate fall.

[0038] Ascorbic-acid concentration is falling in the state of the bottom acid of chronic gastritis or elderly people, and it is easy to generate the nitrous acid by the nitrate reduction of bacteria. Also in this case, generation of a carcinogenic nitrosamine is controlled by ascorbic-acid addition, and it is expected that it may be effective in making a gun incidence rate fall.

[0039] An arginine and an ascorbic acid are indispensable nutrients at the therapy of postoperative invasion. It can be predicted that the mixture of this invention containing both the components of an arginine and an ascorbic acid is useful also to promotion of the therapy of postoperative invasion.

[0040] Reference reference: 1. Murata \*\*, Eiji Kimoto, Fukumi Morishige joint translation, cancer and vitamin C, KYORITSU SHUPPAN, Tokyo, Showa 56 publication (original paper, Ewan Cameron and Linus Pauling work, and Cancer and VitaminC)

2. Nutritional Chemistry of Eiji Kimoto Work and L-Arginine, Kaisei Publication, Tokyo, Heisei 11 Publication

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-104882

(P2003-104882A)

(43) 公開日 平成15年4月9日 (2003.4.9)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>         | 識別記号 | F I            | テマコード* (参考) |
|-----------------------------------|------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/198                    |      | A 6 1 K 31/198 | 4 B 0 1 8   |
| A 2 3 L 1/305                     |      | A 2 3 L 1/305  | 4 C 0 7 6   |
| A 6 1 K 9/14                      |      | A 6 1 K 9/14   | 4 C 0 8 6   |
| 9/20                              |      | 9/20           | 4 C 2 0 6   |
| 31/375                            |      | 31/375         |             |
| 審査請求 有 請求項の数23 O L (全 7 頁) 最終頁に続く |      |                |             |

(21) 出願番号 特願2001-350212(P2001-350212)

(22) 出願日 平成13年11月15日 (2001.11.15)

(31) 優先権主張番号 特願2000-349281(P2000-349281)

(32) 優先日 平成12年11月16日 (2000.11.16)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2001-221436(P2001-221436)

(32) 優先日 平成13年7月23日 (2001.7.23)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 500529861

森重 福美

千葉県山武郡大網白里町みやこ野2-10-13

(71) 出願人 500529872

木本 幸子

福岡県福岡市城南区南片江6丁目2-3

(72) 発明者 木本 英治

福岡県福岡市城南区南片江6丁目2-3

(74) 代理人 100068618

弁理士 尊 経夫 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のアルギニン粉剤

## (57) 【要約】

【課題】アルギニンのえぐい味を消失させてアルギニンの摂食を容易にする。

【解決手段】アルギニンの粉末とアスコルビン酸の粉末を、アスコルビン酸/アルギニン=1/5以上、たとえば1/5~20、1/5~6、1/5~1、1/5~1/2、特に1/5~1/4の重量比で含有する混合物、またはそれを含有する栄養補助食品。上記の混合比にすることによりアルギニンのえぐい味が無くなり、アルギニン摂取後の胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐)が軽くなった。大量のアルギニン摂取により起こる細胞障害を予防させる効果もある。また、この混合物は、アルギニンとアスコルビン酸両成分の粉末の混合により長期保存による混合物の褐変を回避できた。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 L-アルギニンの粉末に、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末を混合することにより L-アルギニンのえぐい味を無くす方法。

【請求項 2】 1/5～20 倍重量が、1/5～6 倍重量である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】 L-アルギニンの粉末と、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末から成る混合物。

【請求項 5】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 4 記載の混合物。

【請求項 6】 L-アルギニンの粉末と、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末から成る混合物を含有する栄養補助食品。

【請求項 7】 1/5～20 倍重量が、1/5～6 倍重量である請求項 6 記載の栄養補助食品。

【請求項 8】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 6 記載の栄養補助食品。

【請求項 9】 L-アルギニンの粉末、L-アスコルビン酸の粉末と L-アルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を混合することによる L-アルギニンのえぐい味を無くす方法。

【請求項 10】 L-アルギニンの粉末、L-アスコルビン酸の粉末と L-アルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を含有する L-アルギニンのえぐい味を無くすための混合物。

【請求項 11】 L-アルギニンの粉末、L-アスコルビン酸の粉末と L-アルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を含有する栄養補助食品。

【請求項 12】 L-アルギニンの粉末に、L-アスコルビン酸の粉末を混合することによる L-アルギニンのえぐい味を減少ないし無くしかつアルギニン摂取後の胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐)を減少ないし軽くする方法。

【請求項 13】 L-アルギニンの粉末に、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末を混合することによる L-アルギニン摂取後の胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐)を軽くする方法。

【請求項 14】 1/5～20 倍重量が、1/5～6 倍重量である請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 13 記載の方法。

【請求項 16】 L-アルギニンの粉末と、L-アルギニンの粉末の 1/5～6 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末を含有する、大量の L-アルギニン摂取により起こる細胞障害を予防させるための混合物。

【請求項 17】 1/5～6 倍重量が 1/5～2 倍重量で

ある請求項 16 記載の混合物。

【請求項 18】 L-アルギニンの粉末と、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末を含む混合物を錠剤に成形した栄養補助食品。

【請求項 19】 1/5～20 倍重量が、1/5～6 倍重量である請求項 18 記載の栄養補助食品。

【請求項 20】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 18 記載の栄養補助食品。

【請求項 21】 L-アルギニンの粉末と、L-アルギニンの粉末の 1/5～20 倍重量の L-アスコルビン酸の粉末を含む混合物を顆粒に成形した栄養補助食品。

【請求項 22】 1/5～20 倍重量が、1/5～6 倍重量である請求項 21 記載の栄養補助食品。

【請求項 23】 1/5～20 倍重量が、1/5～1/4 倍重量である請求項 21 記載の栄養補助食品

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、L-アルギニン（以下、アルギニンという）のえぐい味を無くし、アルギニン摂取後の胃のえぐい感を軽くするための、アルギニンの 1/5～20 倍重量、特に 1/5～1/4 倍重量の L-アスコルビン酸（以下、アスコルビン酸という）の粉末を混合する方法、この方法により得られる混合物及び該混合物を含有する栄養補助食品に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】1970 年代後半から 1980 年代にかけて、イリノイ大学の研究グループにより、半必須アミノ酸の範疇に入れられていたアルギニンの栄養効果について再評価がされ、成熟動物においてもアルギニン欠乏により代謝障害が発生することが確認された（文献 2、94 頁を参照）。

【0003】1987 年、血圧調節や感染防止など広範な生体機能に関与する NO ラジカルがアルギニンを発生源とすることが報告され、アミノ酸栄養学の領域においてアルギニンの注目度が著しく高まった（文献 2、57 頁を参照）。

【0004】アルギニンは、アンモニアの尿素サイクルによる解毒の促進；クレアチンリン酸（生物エネルギーの貯蔵体）、ポリアミン（生理活性物質）とプロリン（コラーゲンのアミノ酸構成）の合成素材、内分泌ホルモンの分泌促進、体内情報伝達物質としての NO ラジカルの発生源としてなど多彩な生理機能に関与する。肉類タンパク質を構成する塩基性アミノ酸として、リシンの過剰、アルギニンの不足、すなわちリシン／アルギニンのインバランスが健康を害するおそれがあることが指摘されるようになった（文献 2、76 頁を参照）。アルギニンが作用する反応部位において、リシンが阻害作用を示す実験例の報告は多い（文献 2、113 頁を参照）。

【0005】また、アルギニンは平均的人間についての集団の栄養素としてだけではなく、いずれかの愁訴また

は病態をかかえている個人のよりよい健康状態を維持するため"conditionally indispensable"な栄養素としての評価が高まりつつある。特に、術後侵襲の治療にアルギニンは必須な栄養素である(文献2、93頁を参照)。

【0006】上述したように、アルギニンを栄養補給することは、健康維持の為に極めて有用な方法である。然るに、アルギニンは極めてえぐい味(あくが強く辛い味で、喉をいらいらと刺激する。)がするので摂取が極めて困難であった。更にアルギニン摂取後も、胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐)がするので、アルギニンの摂取を不快にしていた。また、アルギニンの無機酸、例えば塩酸、硝酸、硫酸等との無機酸塩を経口摂取時にはえぐい味が強いので経口摂取するのには不適であり、摂取後はえぐい感がするので経口摂取を不快にしていた。

【0007】また、アルギニンを長期にわたり摂取すると、体内でのNO発生量が増大する。このNOが胃中で亜硝酸に変化した後、胃中の食べ物に含まれる第2級アミンと反応して、変異原性(発ガン性)があるニトロソカルアニオン( $O_2 \cdot^-$ )のような活性酸素種は障害細胞中で頻繁に生成する。NOラジカルは、 $O_2 \cdot^-$ と反応し、毒性の高い過酸化亜硝酸イオン( $O=N=O \cdot^-$ )を生成し、これが細胞障害を起こす可能性がある(文献2、64頁中央部を参照)。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記のアルギニンの摂取困難や摂取不快の問題を解決するためにいろいろの方法を模索した。その結果、アルギニンの粉末に、アルギニンの1/5倍重量以上の、特に1/5~1/4倍重量のアスコルビン酸の粉末を混合するとアルギニンのえぐい味を無くし、アルギニン摂取後の胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐、以下この括弧内の説明を省略する)を軽くすることができることを、見出し本発明を完成した。

【0009】混合に使用されるアスコルビン酸のアルギニンに対する重量比は、アルギニンのえぐい味を無くするのに足る量の場合は、アスコルビン酸/アルギニン=1/5ないし1/4の重量比である。上記の重量比が1/5より少ないほどえぐい味が増加する。重量比が1/4より多いと粉末混合物の酸味が重量比の増加と共に増加する。例えば重量比1/2の場合は粉末混合物の酸味がかなり強くなる。

【0010】また、上記の重量比、1/5以上、例えば1/5~1/4の混合物は、アルギニン摂取後のえぐい感を軽くする効果がある。また、大量のアルギニン摂取により起こる細胞障害を予防させる効果もある。

【0011】また、本発明の混合物中のアスコルビン酸は胃中で、アルギニンの長期摂取により増加する亜硝酸

イオンからのニトロソアミンの生成を抑制し、ガン発生率を低下せしめる効果があり得ると期待される。

【0012】若い健康人の胃液の中には高濃度のアスコルビン酸が分泌されているが、慢性胃炎または高齢者の低酸状態ではアスコルビン酸濃度が低下しており(文献1を参照)、バクテリアの硝酸還元による亜硝酸も発生し易い。この場合もアスコルビン酸添加による、ガン発生予防の効果は大きいと期待され得る。

【0013】術後侵襲の治療にアルギニンとアスコルビン酸は必須の栄養素である。その理由は、創傷治療に必須のコラーゲンの形成にはアルギニンから供給されるプロリンとプロリンの酸素添加により誘導されるヒドロキシプロリンの供給が必須である。そして、プロリンの酸素添加によるヒドロキシプロリンの生成にはアスコルビン酸が共役因子として作用しているからである(文献2、37~38頁を参照)。かくして、アルギニンとアスコルビン酸の両成分を含有する本発明の混合物は、術後侵襲の治療の促進にも有用であると予測できる。

【0014】アルギニンとアスコルビン酸を混合時と混合後の各成分の形態は、固体例えば粉末であることが必須である。本発明者は、両成分の水溶液の混合を検討した。得られた混合液は、両成分の間でメイラード反応を起こして褐変するので好ましくないことが判明した。これに対し、アルギニンとアスコルビン酸両成分の粉末を混合して得られた混合粉末を1年室温に放置しておいても殆ど乃至は全く褐変しないという新事実を発見し、この発見に基づき本発明の混合物と栄養補助食品を完成した。

【0015】アルギニンは、最も毒性の少ないアミノ酸の一つである。また、アスコルビン酸の毒性は極めて低い。大部分の人にとっては、アスコルビン酸の最適摂取量は、一般に薦められている摂取上限値をはるかに上回っている。個々の摂取者は、快適な健康維持のためにアスコルビン酸の経口摂取量を任意に選択しても良い。かくして、上述の重量比(アスコルビン酸/アルギニン)1/5~1/4の混合物または栄養補助食品に加えるアスコルビン酸の重量を任意に選択して摂取できる。

【0016】このアスコルビン酸/アルギニンの重量比の上限値は、 $\{(\text{アスコルビン酸の1日あたりの経口摂取量の上限値}) / (\text{アルギニンの1日あたりの摂取量の下限値})\}$ の比率により決めることができる。通常は、 $\{(\text{アスコルビン酸の1日あたりの摂取量の上限値} = 10g (\text{体重約} 70kg \text{の成人の場合})) / (\text{アルギニンの1日あたりの経口摂取量の下限値} = 0.5g (\text{体重約} 70kg \text{の成人の場合}))\} = 20$ であり得るので、アスコルビン酸/アルギニンの重量比の上限値は20であり得る。また、栄養補助食品としてのアスコルビン酸の1日当たり常用量は、2~3gとされている(アスコルビン酸(2~3g)/アルギニン(0.5g)の重量比=4~6に相当する。)。従って、アルギニンのえぐ

い味を無くし、えぐい感を軽くし、かつ、快適な健康を維持するために添加されるアスコルビン酸の重量比:アスコルビン酸/アルギニン、は、 $1/5 \sim 20$ 、好ましくは $1/5 \sim 6$ または $1/5 \sim 1/4$ である。

【0017】本発明のアルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物の酸味は、アスコルビン酸/アルギニンの重量混合比が $1/3$ の場合は弱く、 $1/2$ の場合は強かった。この酸味は、アスコルビン酸に由来するものであって、アスコルビン酸の粉末が常用の栄養補助食品として販売されていることが示すように、一般の摂食者にとっては耐えがたいものではない。また、錠剤にすることによりこの酸味はかなり減退されるものである。またアルギニンを栄養補助食品として摂取するものが、追加のアスコルビン酸を別の栄養補助食品として摂取することは煩雑さを増すものである。2種の栄養補助食品を1種の栄養補助食品で済ますことができれば便利である。従って、アルギニンのえぐい味とえぐい感を無くすためのアスコルビン酸に快適な健康維持のためのアスコルビン酸の任意量を追加したアスコルビン酸/アルギニンの重量比:  $1/5 \sim 20$ 、特に $1/5 \sim 6$ 、例えば $1/5 \sim 1/4$ 、 $1/5 \sim 1/3$ 、 $1/5 \sim 1/2$ 、 $1/5 \sim 1$ 、 $1/5 \sim 4$ または $1/5 \sim 6$ の範囲にある本発明の混合物と栄養補助食品は極めて有用である。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明に使用されるアルギニンとアスコルビン酸の純度は、栄養補助食品の原料として使用される純度であればよい。通常使用されるアルギニン、アスコルビン酸の純度は、97%以上である。

【0019】使用される際のアルギニンとアスコルビン酸の形態は、混合するのに適している固形物例えば粉末ないし微粉末または結晶ないし微結晶または微粉末または微結晶に容易に粉碎できる塊である。また、アスコルビン酸の形状としては、接着剤例えばコーンスターチを少量例えば3%添加して流動層造粒法により製造した細粒状粉末(例: BASF武田ビタミン株式会社製の「ビタミン顆粒-97」)も挙げうる。

【0020】上記混合物に、固形ポリオール例えば、キシリトールまたはソルビトールの粉末を添加すると、褐変進行を更に抑制すると期待される。

【0021】混合は通常はアルギニンとアスコルビン酸各々の粉末ないし微粉末または結晶ないし微結晶を、均一な混合物が得られるように十分に攪拌または粉碎することにより行われる。混合は通常粉碎を伴う。

【0022】混合は、アスコルビン酸の湿気中での酸化を可能な限り回避するために、40%以下の低湿度下で行われる。混合容器の内面の材質が混合成分と不活性でありかつ硬質の材質例えばセラミック例えば陶質であることが好ましい。混合容器の例としてセラミック製例えば陶製の、内面が滑面または粗面の、耐久性の高い乳鉢、臼または筒(円筒または多角筒)が挙げられる。ア

スコルビン酸は、鉄と反応し易いので、鉄製のカッター刃で切り砕くミル方式の混合機を使用しない方がよい。

【0023】混合は通常は常温、好ましくは $10 \sim 15^{\circ}\text{C}$ で、アルギニンとアスコルビン酸が均一に混合されるように十分に混合または粉碎される。混合時間は、アルギニンとアスコルビン酸の両成分が均一に混合されるのに足りる時間であればよい。アルギニンとアスコルビン酸の固形物の混合終了後の粉末混合物の粒度は、通常は50メッシュ、好ましくは100メッシュ、更に好ましくは200メッシュのふるいを通過するものである。

【0024】混合後に得られる混合物は、アルギニン特有のえぐい味が無くなり、えぐい感が軽くなった混合物である。そしてこの混合物は、所望により追加の成分を加えて、そのままの形態(粉末)でまたは錠剤、粒剤、顆粒またはカプセル錠に加工して、栄養補助食品、栄養剤または健康食品として使用される。本発明の混合物または栄養補助食品の1日当たりの摂取量は、補充に必要とされるアルギニンの量により変動する。通常、体重70kg程度の成人で0.5g以上であるが、これより少ないこともある。

【0025】本願発明は、下記の実施態様に記載の発明を提供する。

(実施態様1) アルギニンの粉末に、アルギニンの粉末の $1/5 \sim 20$ 倍重量のアスコルビン酸の粉末を混合することによりアルギニンのえぐい味を無くす方法。

(実施態様2)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 6$ 倍重量である実施態様1記載の方法。

(実施態様3)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 1/4$ 倍重量である実施態様1記載の方法。

(実施態様4) アルギニンの粉末と、アルギニンの粉末の $1/5 \sim 20$ 倍重量のアスコルビン酸の粉末から成る混合物。

(実施態様5)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 1/4$ 倍重量である実施態様4記載の混合物。

(実施態様6) アルギニンの粉末と、アルギニンの粉末の $1/5 \sim 20$ 倍重量のアスコルビン酸の粉末からなる混合物を含有する栄養補助食品。

(実施態様7)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 6$ 倍重量である実施態様6記載の栄養補助食品。

(実施態様8)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 1/4$ 倍重量である実施態様6記載の栄養補助食品。

(実施態様18) アルギニンの粉末と、アルギニンの粉末の $1/5 \sim 20$ 倍重量のアスコルビン酸の粉末を含む混合物を錠剤に成形した栄養補助食品。

(実施態様19)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 6$ 倍重量である実施態様18記載の栄養補助食品。

(実施態様20)  $1/5 \sim 20$ 倍重量が、 $1/5 \sim 1/4$ 倍重量である実施態様18記載の栄養補助食品。

(実施態様21) アルギニンの粉末と、アルギニンの粉末の $1/5 \sim 20$ 倍重量のアスコルビン酸の粉末を含む

混合物を顆粒に成形した栄養補助食品。

(実施態様22) 1/5～20倍重量が、1/5～6倍重量である実施態様21記載の栄養補助食品。

(実施態様23) 1/5～20倍重量が、1/5～1/4倍重量である実施態様21記載の栄養補助食品

【0026】アルギニンに添加されるアスコルビン酸の量がアルギニンの1/5倍重量より少ない場合は、アルギニンのえぐい味は減少し、その減少の程度は添加されたアスコルビン酸の量に比例すると予測される。従って、アスコルビン酸の量がアルギニンの1/5倍重量より少ない場合は、アスコルビン酸に加えてアルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用があるかまたはあると期待されるタウリン、有機酸、または酸性アミノ酸例えばアスパラギン酸とグルタミン酸の粉末を添加しても良い。これら化合物のいずれかを添加する場合は、アルギニンのえぐい味を消す効果については、添加されているアスコルビン酸の効果との相加または相乗効果を配慮して添加する。

【0027】従って、本願発明は下記の実施態様も包含する。

(実施態様9) アルギニンの粉末に、アスコルビン酸の粉末とアルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を混合することによるアルギニンのえぐい味を無くす方法。

(実施態様10) アルギニンの粉末、アスコルビン酸の粉末とアルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を含有する、アルギニンのえぐい味を無くすための混合物。

(実施態様11) アルギニンの粉末、アスコルビン酸の粉末とアルギニンのえぐい味を減少ないし無くす作用を持つ化合物の粉末を含有する栄養補助食品。

【0028】上述のように、アルギニンを経口摂取すると胃にえぐい感がする。アルギニンの粉末に、アルギニンの粉末の1/5～1/4倍重量またはそれより多い重量のアスコルビン酸の粉末を混合すると、このえぐい感は軽くなる。これによりアルギニンの粉末にアスコルビン酸の粉末を混合すると、アスコルビン酸の重量がたとえアルギニンの粉末の1/5倍重量以下であっても、胃のえぐい感の強さは減少すると言える。従って、本発明は下記の実施態様も包含する。

(実施態様12) アルギニンの粉末に、アスコルビン酸の粉末を混合することによるアルギニンのえぐい味を減少ないし無くしかつアルギニン摂取後の胃のえぐい感を

減少ないし軽くする方法。

(実施態様13) アルギニンの粉末に、アルギニンの粉末の1/5～20倍重量のアスコルビン酸の粉末を混合することによるアルギニン摂取後の胃のえぐい感を軽くする方法。

(実施態様14) 1/5～20倍重量が、1/5～6倍重量である実施態様13記載の方法。

(実施態様15) 1/5～20倍重量が、1/5～1/4倍重量である実施態様13記載の方法。

10 【0029】また、スーパーオキシドラジカルアニオン( $O_2^{\cdot-}$ )が大量に発生するような過酸化状態の患者に大量(通常1.5g/day以上、体重約70kg)のアルギニンを投与すると、ニトロラジカル( $NO^{\cdot}$ )と $O_2^{\cdot-}$ が反応して極めて強い毒性を示す過酸化亜硝酸イオン( $O=NOO^{\cdot}$ )を発生して細胞障害を起こすおそれがある(文献2、64頁を参照)。本発明者は、アスコルビン酸が $NO^{\cdot}$ と $O_2^{\cdot-}$ との反応による $O=NOO^{\cdot}$ の生成を抑制することをin vitro と in vivo で見出している。これにより、大量のアルギニンとそのアルギニンの1/5倍重量以上、例えば1/5～6倍重量特に1/5～2倍重量のアスコルビン酸の併用により、 $O=NOO^{\cdot}$ に起因する細胞障害を抑制できると予測できる。従って、本発明は下記の実施態様も包含できる。

(実施態様16) アルギニンの粉末と、アルギニンの粉末の1/5～6倍重量のアスコルビン酸の粉末を含む、大量のアルギニン摂取により起こる細胞障害を予防させるための混合物。

(実施態様17) 1/5～6倍重量が1/5～2倍重量である実施態様16記載の混合物。

30 【0030】

【実施例】(製造例) アルギニンの粉末5gとアスコルビン酸の粉末1gを、陶磁製の乳鉢にいれ、均一に混合されるように十分に挽き混合し、粉末が42号篩(350μ)を通るようにして、本発明の混合物6gを得る。

(アルギニンのえぐい味とアスコルビン酸の酸味の強度の味験試験) 下表に記載の重量比のアルギニンとアスコルビン酸の混合物を、上述の製造例に準じて製造した。次いで、この混合物0.1gを味験者が摂取して、この粉末混合物のえぐい味と酸味の強度を味験した。その結果を表1に示した。

40 【0031】

【表1】

|             |   |      | 重量比 (アスコルビン酸/アルギニン) |       |     |     |     |     |
|-------------|---|------|---------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|             |   |      | 0.8/5               | 0.9/5 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 |
| 味<br>験<br>者 | A | えぐい味 | ++                  | +     | ±   | -   | -   | -   |
|             |   | 酸味   | -                   | -     | -   | -   | +   | ++  |
|             | B | えぐい味 | ++                  | +     | -   | -   | -   | -   |
|             |   | 酸味   | -                   | -     | -   | -   | +   | ++  |

(注) 表中, ++: えぐい味または酸味がかなり強い。+ : えぐい味または酸味が僅かにする。±: えぐい味または酸味が殆どない。- : えぐい味または酸味が感じられない。

【0032】上表に記載の味験結果から明らかな通り、アスコルビン酸: アルギニンの重量比を1: 5~1: 4にすると、アルギニンのえぐい味が消失していた。また、アスコルビン酸の酸味は、重量比: アスコルビン酸/アルギニンが1/3以上になると感じられるようになり、1/2では強かった。

【0033】(アルギニンのえぐい味とアスコルビン酸\*

\*の酸味の強度の味験試験とアルギニン摂取後のえぐい味の検討) 表2に示したアスコルビン酸/アルギニンの重量比が異なる6種の粉末混合物を、陶器製乳鉢中で十分に粉碎して製造した。どの試料も1年経過後も褐変をしなかった。粉末混合物のえぐい味と酸味、そして胃のえぐい感を、総数30人の成人ボランティアが検査した。各々のボランティアは、各日、異なる6種の粉末混合物のうち1種に就いて味とえぐい感を検査する作業を、1週間続けた。その検査の結果を表2に示す。

【0034】

【表2】

|      | アスコルビン酸/アルギニンの重量比 |       |     |     |     |     |
|------|-------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|      | 0.8/5             | 0.9/5 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 |
| えぐい味 | ++                | +     | -   | -   | -   | -   |
| 酸味   | -                 | -     | -   | -   | +   | ++  |

注: 総数30人の審判員中21人以上の審判員が感じた強さを表す下記の記号を表2に示した。

++: 強いえぐい味または酸味

+: 弱いえぐい味または酸味

-: えぐい味または酸味を感じない

粉末混合物1gを経口摂取後の胃のえぐい感については、重量比0.8/5の場合は5~6名のボランティアが感じ、重量比0.9/5の場合は1~2名だけのボランティアが感じたが、他の重量比の場合は誰も感じなかった。

【0035】表2に記載の検査結果から明らかな通り、アスコルビン酸/アルギニンの重量比を1/5~1/4にすると、アルギニンのえぐい味が消失していた。また、アスコルビン酸の酸味は、アスコルビン酸/アルギニンの重量比が1/3以上になると感じられるようになり、1/2では強かった。えぐい感、アスコルビン酸/アルギニンの重量比が1/5以上になると感じられなくなった。

【0036】

【発明の効果】アルギニンの粉末に重量比(アスコルビン酸/アルギニン)1/5以上、例えば1/5~20、好ましくは1/5~6と1/5~1、更に好ましくは1/5~1/4でアスコルビン酸の粉末を混合して得られる混合物にはアルギニン特有のえぐい味がなくなり、また、経口摂取後のえぐい感が軽くなったので、経口摂取が極めて容易になった。更に、大量のアルギニン摂取により起こる細胞障害を予防させる効果もある。また、混合するアルギニンとアスコルビン酸両方の形態を水溶液ではなく、粉末にすることにより、経時褐変を殆どないし完全に無くすることができた。

【0037】本発明の混合物中のアスコルビン酸は胃中で、アルギニンの長期摂取により発生量が増加するNOガス由来の胃中の亜硝酸による発ガン性ニトロソアミンの生成を抑制し、ガン発生率を低下せしめる効果があり得ると期待される。

【0038】慢性胃炎または高齢者の低酸状態ではアスコルビン酸濃度が低下しており、バクテリアの硝酸還元

による亜硝酸も発生し易い。この場合もアスコルビン酸添加により発ガン性ニトロソアミンの生成を抑制し、ガン発生率を低下せしめる効果があり得ると期待される。

【0039】術後侵襲の治療にアルギニンとアスコルビン酸は必須の栄養素である。アルギニンとアスコルビン酸の両成分を含有する本発明の混合物は、術後侵襲の治療の促進にも有用であると予測できる。 \*

\*【0040】参考文献：

1. 村田晃, 木本英治, 森重福美共訳, がんとビタミンC, 共立出版, 東京, 昭和56年出版(原著, Ewan Cameron and Linus Pauling著, Cancer and VitaminC)
2. 木本英治著, L-アルギニンの栄養化学, 開成出版, 東京, 平成11年出版

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I          | ターマコード (参考)                    |
|--------------------------|-------|--------------|--------------------------------|
| A 6 1 P 3/02             |       | A 6 1 P 3/02 |                                |
| 25/00                    | 1 0 1 | 25/00        | 1 0 1                          |
| (72)発明者 森重 福美            |       | F ターム (参考)   | 4B018 LE03 MD19 ME14 MF02      |
| 千葉県山武郡大網白里町みやこ野2-10-13   |       |              | 4C076 AA29 AA36 CC22 FF04 FF67 |
|                          |       |              | GG11                           |
|                          |       |              | 4C086 AA01 AA02 BA18 MA02 MA04 |
|                          |       |              | MA10 MA35 MA43 NA06 NA09       |
|                          |       |              | ZA03 ZC22 ZC28                 |
|                          |       |              | 4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA04 |
|                          |       |              | MA13 MA55 MA63 MA72 NA06       |
|                          |       |              | NA10 NA14 ZA03 ZA71 ZC22       |
|                          |       |              | ZC28                           |



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**